

소아 Anthracycline 심독성의 추적 관찰

서울대학교 의과대학 소아과학교실

권혁주 · 송영환 · 강수정 · 강형진 · 최형수 · 배은정 · 신희영 · 노정일 · 윤용수 · 안효섭

Follow-up Study of Children with Anthracycline Cardiotoxicity

Hyok Joo Kwon, M.D., Young Hwan Song, M.D., Soo Jung Kang, M.D.

Hyoung Jin Kang, M.D., Hyoung Soo Choi, M.D., Eun Jung Bae, M.D.

Hee Young Shin, M.D., Chung Il Noh, M.D., Yong Soo Yun, M.D. and Hyo Seop Ahn, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Purpose : We studied the relationship between anthracycline cumulative dose and anthracycline cardiotoxicity in childhood cancer and followed up 40 children with anthracycline cardiotoxicity.

Methods : A retrospective study was performed in 154 children who received anthracycline chemotherapy between January 1995 to December 2000. Cardiotoxicity was defined when the left ventricular fractional shortening(FS) was below 26%; it was divided into two groups, mild and severe cardiotoxicity, according to the FS. We followed up survivors with cardiotoxicity, and checked their present cardiac function by physical activity, echocardiography, electrocardiography(EKG) and chest X-ray.

Results : Of the 154 children treated with anthracyclines, forty(26.0%) were diagnosed as cardiotoxicity. The incidence of cardiotoxicity increased in exponential fashion with increases in the cumulative dose of anthracyclines. There was minimal increase of incidence until a dose of 300 mg/m² after which the incidence increased rapidly. After mean 3.8±1.8 year follow-up of 23 survivors with cardiotoxicity, FS increased significantly. EKG and chest X-rays were not helpful for the diagnosis of cardiotoxicity because of their low sensitivity and specificity.

Conclusion : Although convenient, non-invasive and inexpensive, EKG and chest X-rays were not helpful for the follow-up of anthracycline cardiotoxicity. Almost all survivors with anthracycline cardiotoxicity have improved in both physical activity and echocardiographic findings after discontinuation of anthracyclines. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:242-249)

Key Words : Anthracycline, Cardiotoxicity, Fractional shortening, Echocardiography, Childhood cancer

서 론

Anthracycline 계열 항암제는 소아암에서 고형종양과 혈액종양 모두에 광범위하게 사용되고 있는 매우 치료효과가 좋은 항암제임에도 불구하고 대표적인 부작용 중 하나인 심독성은 anthracycline을 사용할 때 중요한 제한점으로 작용해 왔다. Anthracycline 심독성은 그 발생 시기에 따라 급성 심독성(acute cardiotoxicity)과 조기 심독성(early cardiotoxicity), 후기 심독성(late cardiotoxicity)으로 나눌 수 있다. 급성 심독성은

anthracycline을 처음으로 사용한 직후에 심독성이 발생하는 경우이며, 조기 심독성은 anthracycline을 포함한 항암치료 중이거나 anthracycline을 중단한 후 1년 이내에 심독성이 발생하는 경우이고, 후기 심독성은 anthracycline의 사용을 중단하고 1년 이후에 심독성이 발생하는 경우로 정의한다¹⁻⁶⁾. Anthracycline 심독성은 다시 임상적인 심부전 증상의 유무에 따라 심부전 증상이 있는 임상적 심독성(clinical cardiotoxicity)과 심부전 증상이 없는 무증상적 심독성(subclinical cardiotoxicity)으로 나눌 수 있다. Anthracycline에 의한 심독성 발생과 연관된 위험인자들로는 anthracycline의 축적량⁵⁻⁸⁾, anthracycline의 투여 속도⁸⁻¹⁴⁾, 성별^{15, 16)}, 항암 치료를 시작한 나이^{6, 8, 15)}, 심장을 포함하는 방사선 치료 여부^{18, 19)}, 추적조사 기간^{6, 7, 15, 20)} 등이 보고되어 왔다.

본 연구에서 저자들은 소아종양 환아들에서 anthracycline의

접수 : 2002년 9월 30일, 승인 : 2002년 10월 28일

책임저자 : 노정일, 서울대학교병원 소아과

Tel : 02)760-3632 Fax : 02)743-3455

E-mail : chungnoh@plaza.snu.ac.kr

축적량 증가에 따른 심장 초음파 검사상 좌심실 수축분율(fractional shortening)의 변화와 축적량 증가에 따른 anthracycline 심독성의 누적발생률을 조사하였다. 그리고 과거 anthracycline을 사용한 환아들에 대한 추적조사 및 이전에 심독성이 진단되었던 환아들에 대한 병원 방문 추적검사를 통해 anthracycline 심독성의 예후를 알아보았다.

대상 및 방법

1995년 1월부터 2000년 12월까지 서울대학교병원 소아과에서 adriamycin 또는 daunorubicin, idarubicin을 포함한 항암치료를 시작한 환아를 대상으로 하였으며 항암치료 중 심장 초음파 검사를 시행하지 않은 경우는 연구대상에서 제외하였다. 과거의 무기록 분석을 통해 대상 환아들의 성별, 나이, 신체계측, 진단명, 항암치료 프로토콜 이름, anthracycline의 사용시기와 체표면적 대비 축적량, 심장 초음파검사 소견, 치료방사선과의 심장을 포함한 방사선 치료 여부 등을 조사하였다.

항암치료 중 시행한 심장 초음파 검사상 좌심실 수축분율이 26% 이하로 감소한 경우를 anthracycline 심독성이라고 정의하였고 심독성이 있는 경우 좌심실 수축분율이 20% 이상에서 26% 이하이면 경증 심독성으로, 좌심실 수축분율이 20% 미만까지 감소한 경우에는 중증 심독성으로 나누었다.

Anthracycline 심독성 환아들 중 생존한 환아들에게 New York Heart Association(NYHA)의 기능성 분류와 키, 몸무게, 안정시 혈압을 측정하였고 흉부 방사선 촬영, 심전도, 심장 초음파 검사를 시행하였다. 추적검사에서 혈압계는 automatic oscillometric device(Agilent CMS V24 and V26, Germany)를 사용하였고 심장 초음파 기계는 Acuson sequoia echocardiography system과 Acuson XP echocardiography system, Acuson corporation, Siemens company, USA를 사용하였다.

1. 통계분석

통계처리는 SPSS 10.0을 사용하였다. 연구대상 환아들의 anthracycline 축적량의 증가에 따른 좌심실 수축분율의 변화를 비교하기 위해 paired samples T-test를 사용하였다. Anthracycline 축적량 증가에 따른 누적 심독성 발생률을 분석할 때 무사고 생존은 항암치료를 시작한 후 심독성이 처음 진단된 축적량이나 또는 항암치료 중에는 심독성이 발견되지 않았지만 항암치료를 모두 마친 후 외래 추적 관찰상 새로운 심독성이 진단된 축적량으로 정하였다. Anthracycline 사용 환아들의 생존률 분석시 무사고 생존은 항암치료 시작 후 가장 최근 추적조사 시점까지 또는 환아가 사망한 시점까지로 정하였다. Anthracycline 축적량 증가에 따른 심독성의 누적발생곡선과 anthracycline을 사용한 환아들의 생존곡선을 그리기 위해 Kaplan-Meyer 방법을 사용하였고 심독성의 위험인자 및 anthracycline 사용 환아들의 예후 결정 인자를 찾기 위한 방법으로 log-rank test를 이

용하였다. 심독성 진단시와 추적 검사시의 좌심실 내경과 좌심실 수축분율의 변화를 비교하기 위해 paired samples T-test를 사용하였다. 가설의 통계적인 의미는 P값이 0.05 미만일 때 유의한 것으로 정의하였고 0.1 미만인 경우에는 경향이 있다고 기술하였다.

결 과

1. Anthracycline 축적량 증가에 따른 좌심실 수축분율의 변화 및 anthracycline 심독성 누적 발생률의 변화

총 대상 환아 154명의 추적조사 기간은 평균 3.8±1.9년이었고 이들 중 심독성이 발생한 환아는 총 40명(39.0%)이었다. 154명 연구대상 환아들의 특징들과 각각의 그룹에서의 심독성 발생 환아수, 비교위험도(relative risk)는 Table 1과 같다.

항암치료 도중에 anthracycline 축적량 증가에 따라 시행한 심장 초음파 검사상 좌심실 수축분율은 anthracycline 축적량이 0 mg/m²에서 100 mg/m²으로 증가할 때는 유의한 변화가 없었으나 축적량이 100 mg/m²에서 200 mg/m²과 200 mg/m²에서 300 mg/m², 300 mg/m²에서 400 mg/m²으로 계속 증가함에 따라 좌심실 수축분율도 계속 유의하게 감소하였다(Table 2).

Anthracycline 축적량의 증가에 따른 심독성 환아의 누적발생률은 anthracycline의 축적량이 100 mg/m² 이하에서부터 약 4% 정도 발생하기 시작하여 서서히 증가하다가 축적량이 300 mg/m²을 초과하면서 급격히 증가하는 양상을 보여 anthracycline 축적량과 심독성의 누적발생률간에는 지수적인 상관관계가 있었다(Fig. 1). 이와 같은 anthracycline 축적량 증가에 따른 심독성의 누적 발생률에는 조사 대상 환아들의 성별이나 항암치료를 시작한 나이, 체표면적, 심장을 포함한 방사선치료 유무들이 유의한 영향을 주지 않았다.

2. Anthracycline 심독성 환아에 대한 추적관찰 및 병원 방문 추적 검사 결과

Anthracycline 심독성이 있었던 환아들과 심독성이 없었던 환아들 간에는 anthracycline 축적량이나 추적조사 기간에 유의한 차이가 없었다. 추적 관찰한 심독성 환아 40명의 진단명과 심독성의 중증도, 사망 환아수, 생존율은 Table 3과 같다. 40명의 추적 관찰대상 심독성 환아 중 12명이 추적검사 이전에 사망하였는데 환아의 사망률을 심독성의 중증도에 따라 나누어 비교하였을 때 경증 심독성 환아 27명 중 6명(22%)이, 중증 심독성 환아 13명 중 6명(46%)이 사망하여 중증 심독성 환아의 사망률이 높은 결과를 보였으나 이들의 생존곡선을 비교하였을 때 통계적으로 유의한 차이는 발견되지 않았다(Fig. 2). 추적검사 이전에 사망한 환아들의 항암치료 시작일부터 생존기간은 평균 1.4±0.7년으로 대부분의 환아가 항암치료 시작 후 2년 이내에 사망하였다. 사망한 환아들의 심독성의 중증도와 특성, 사망원인은 Table 4와 같다. 심독성이 진단된 40명 중 추적 검사 시까지 생존한 환아 28명 중에서 본 연구에 동의한 총 23명의 환아들에게 병원

Table 1. Characteristics of the Study Population(N=154)

Characteristics	No. of patients (%)	No. with cardiotoxicity	Relative risk
Sex			
Male	101(66.2)	25	0.95
Female	53(33.8)	15	1.08
Age at diagnosis(years)			
<3	40(26.0)	13	1.25
3-5	33(21.4)	3	0.35
6-8	27(17.5)	5	0.71
9-11	24(15.6)	6	0.96
≥12	29(18.8)	13	1.72
Years at diagnosis			
1995-1997	78(50.6)	25	1.23
1998-2000	76(49.4)	15	0.76
Diagnosis			
Acute lymphocytic leukemia	15(9.7)	0	0
Acute myelocytic leukemia	8(5.2)	7	3.37
Acute biphenotypic leukemia	5(3.2)	1	0.77
Lymphoma	24(15.6)	3	0.48
Neuroblastoma	45(29.2)	14	1.20
Osteosarcoma	17(11.0)	9	2.03
Rhabdomyosarcoma	16(10.4)	5	1.2
Hepatocellular carcinoma and Hepatoblastoma	9(5.8)	1	0.43
Other solid tumor	15(9.7)	0	0
Cumulative dose of anthracycline(mg/m²)			
<100	12(9.7)	4	1.28
100-199	31(20.1)	9	1.11
200-299	44(28.6)	8	0.7
300-399	51(33.1)	13	0.98
400-499	14(9.0)	5	1.37
≥500	2(1.3)	1	1.9

Table 2. Comparison between Fractional Shortening(FS) of Patients Before and after Increase of Cumulative Dose of Anthracyclines(mg/m²)

Increase of cumulative dose(mg/m ²)	No. of patients compared	Mean and standard deviation of FS(%) of patients compared	Significance (P-value)
0→100	113	(34.6±5.1)→(33.7±6.2)	0.183
100→200	90	(34.8±5.8)→(32.2±4.9)	<0.01
200→300	65	(33.4±4.3)→(31.2±4.4)	<0.01
300→400	13	(34.7±2.4)→(32.5±4.1)	<0.05

The FS begin to decrease with increasing the cumulative dose of anthracyclines after the cumulative dose of anthracyclines exceed 100 mg/m². The statistical significances are analysed by paired samples T-test(N=154)

방문 추적검사를 시행하였다(Fig. 3). 병원 방문 추적검사를 시행한 23명 환자의 anthracycline 축적량은 평균 264±111 mg/

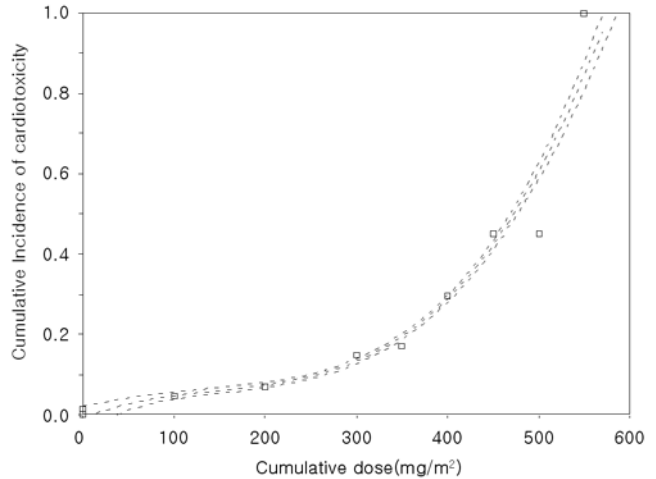


Fig. 1. Relation between anthracycline cumulative dose and cumulative incidence of cardiotoxicity(N=154). The cumulative incidence of cardiotoxicity increases in exponential fashion with increase in the cumulative dose of anthracycline. There is minimal increase in cumulative incidence of cardiotoxicity until a cumulative dose of 300 mg/m² after which the cumulative incidence increases rapidly. The regression prediction line of 95% confidence interval of the mean cumulative incidence are plotted.

Table 3. Diagnosis of Study Patients(N=40) and Their Survival

Diagnosis	Severe cardiotoxicity		Mild cardiotoxicity	
	No. of patients	Survival	No. of patients	Survival
ABL	1	1	0	0
AML	2	0	5	2
Osteosarcoma	3	0	6	5
NBL	3	2	6	4
GNBL	2	2	3	3
HCC	1	1	0	0
Rhabdomyosarcoma	1	1	4	4
Lymphoma	0	0	3	3
Total	13	7(53.8%)	27	21(77.8%)

ABL: acute biphenotypic leukemia, AML: acute myelocytic leukemia, NBL: neuroblastoma, GNBL: ganglioneuroblastoma, HCC: hepatocellular carcinoma

m²였고 추적조사 기간은 평균 3.8±1.8년이였다. 병원 방문 추적 검사 대상 환자 23명의 특징은 Table 5와 같다.

1) 심장 초음파 검사 소견

심독성 환자들은 경증 심독성 그룹과 중증 심독성 그룹 모두에서 anthracycline의 사용을 중단한 후 평균 3.6±1.8년의 추적 검사상 좌심실의 수축기 내경(P<0.01) 및 이완기 내경(P=0.05), 좌심실 수축분율(P<0.01) 모두에서 통계적으로 유의한 호전을 보였다. 이러한 심장 초음파 검사상의 심독성의 호전은 이전의 항울혈 치료 여부와는 유의한 상관관계가 없었는데 특히 일부 중증 심독성 환자를 포함한 경증 심독성 환자들 대부분이 항울

혈 치료를 하지 않은 경우에도 저절로 호전되는 양상을 보였다. 추적검사를 시행한 심독성 환자 23명 각각의 항울혈 치료여부에 따른 좌심실 수축분율의 변화는 Fig. 4A, 4B와 같다.

2) 심전도 검사 소견

심전도 검사는 심독성의 조기진단 및 추적검사로서 민감도와 특이도가 매우 낮은 검사였다. Anthracycline 투여 이전에는 발견되지 않았던 심전도 이상소견으로 좌심실 비대, 우각 전도장애, 심실 조기수축이 각각 1명씩에서 관찰되었고 anthracycline 투여 이전부터 불완전 우각 전도장애가 있었던 1명의 환자에서는 계속 불완전 우각 전도장애가 관찰되었다.

3) 심부전 증상의 정도

심독성 환자 중 생존한 환자 28명 모두가 현재의 심부전 증

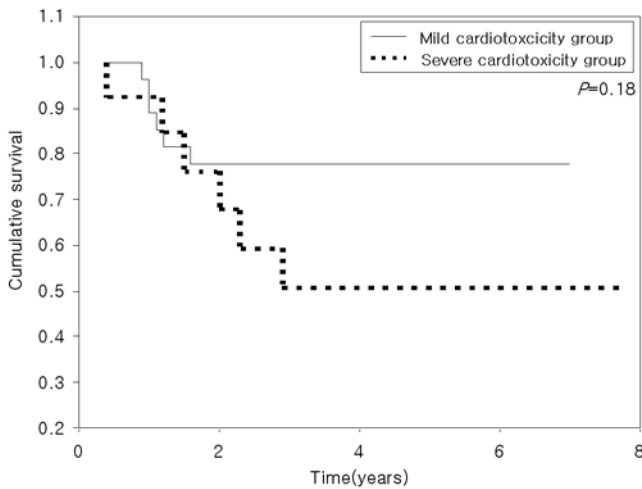


Fig. 2. Comparison between survival curves of patients with severe and mild cardiotoxicity(N=40). There are no statistically significant difference between survival curves of 13 patients with severe cardiotoxicity and of 27 patients with mild cardiotoxicity.

상 정도를 묻는 질문에 일상활동과 계단오르기 등의 운동에 쉽게 피로하거나 흉통, 호흡곤란, 심계항진 등의 불편을 느끼지 않는다고 대답하여 NYHA 분류 I에 해당하였다.

4) 흉부 방사선 검사 소견

흉부 방사선 검사도 심전도 검사와 마찬가지로 심독성의 조기진단 및 추적검사로서 민감도와 특이도가 모두 매우 낮은 검사였다. 추적검사시 대상 환자들의 심흉곽비의 분포는 평균 44±1.25%였는데 심장 초음파 검사에서 좌심실 내경이 99 백분율이 상 증가해 있는 경우나 좌심실 수축분율이 26% 미만으로 감소해 있었던 환자 10명 중 흉부 방사선 검사 상 심흉곽비가 50% 이상 증가하거나 특별한 이상소견을 보인 경우는 한명도 없었다.

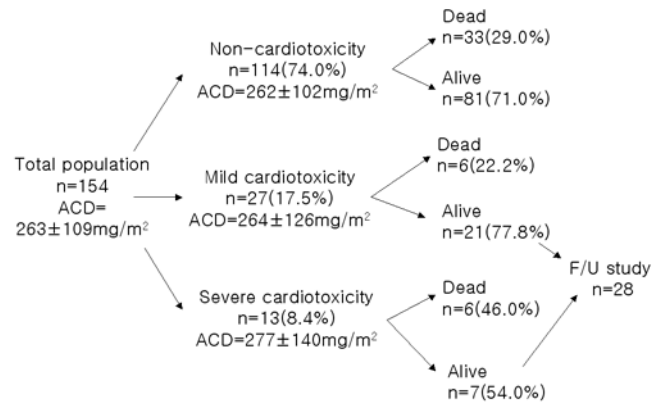


Fig. 3. Diagram of follow-up(N=154). The number of patients in each cardiotoxicity group and their mean and standard deviation of cumulative dose of anthracyclines(ACD) are illustrated.

Table 4. Characteristics and Cause of Death of 12 Patients with Cardiotoxicity

Severity of cardiotoxicity	Patient	Gender	Age at diagnosis	Diagnosis	ACD(mg/m ²)	MED	Cause of death
Severe cardiotoxicity	1	M	1 mon	AML	54	+	Infection
	2	F	14 yr	Osteosarcoma	75	+	Cancer
	3	M	8 yr	Osteosarcoma	374	-	CHF
	4	F	10 yr	Osteosarcoma	534	-	Cancer
	5	F	1 yr	Neuroblastoma	316	+	CHF, CRF
	6	F	9 yr	AML	208	-	Cancer
Mild cardiotoxicity	7	M	14 yr	AML	102	-	Infection
	8	M	11 yr	AML	114	+	GVHD
	9	F	14 yr	AML	454	-	Infection
	10	F	2 yr	Neuroblastoma	322	-	Infection
	11	M	2 yr	Neuroblastoma	132	-	Cancer
	12	M	8 yr	Osteosarcoma	450	-	Cancer

m : male, f : female, mon : month, yr : years old, AML : acute myelocytic leukemia, CHF : congestive heart failure, ACD : cumulative dose of anthracyclines, MED : anti-congestive medications, CRF : chronic renal failure, GVHD : graft versus host disease Six(46.2%) of 13 patients with severe cardiotoxicity and 6(22.2%) of 27 patients with mild cardiotoxicity died Two patients with severe cardiotoxicity died of congestive heart failure

Table 5. Characteristics of Follow-up Study Patients(N=23)

Characteristics	No. of patients(%)
Sex	
Male	16(69.5)
Female	7(30.4)
Age at study(years)	
3-5	5(21.7)
6-8	5(21.7)
9-11	1(4.0)
12-14	5(21.7)
15-17	3(11.1)
18-20	4(17.4)
Follow-up period(years) after diagnosis of cardiotoxicity	
1-2	8(34.8)
3-4	9(39.1)
5-6	6(26.0)
Diagnosis	
Acute biphenotypic leukemia	1(4.3)
Acute myelocytic leukemia	2(8.6)
Lymphoma	2(8.6)
Neuroblastoma	9(39.1)
Osteosarcoma	3(13.0)
Rhabdomyosarcoma	5(21.7)
Hepatocellular carcinoma	1(4.3)
Cumulative dose of anthracycline (mg/m ²)	
<100	2(8.7)
100-199	5(21.7)
200-299	5(21.7)
300-399	9(39.1)
≥400	2(8.7)

고 찰

심독성의 위험성은 anthracycline의 축적량이 증가하면서 커지는데 von Hoff 등²¹⁾은 anthracycline의 체표면적대비 축적량이 100-399 mg/m²인 환자의 심부전증의 위험도가 1.7%였는데 비해 축적량이 500 mg/m²을 넘으면 심부전증의 위험도가 9%로 증가하였다고 보고하였고, Krischer 등²²⁾은 축적량이 550 mg/m² 이상 증가하면 그 이하의 축적량에서보다 심독성의 위험도가 5배 이상 증가한다고 보고하였다. 심부전증과 무증상성 심독성을 합한 심독성의 발생률은 앞의 연구결과들에 비해 더욱 증가하여 연구자들에 따라서 anthracycline을 사용한 환자의 20%에서 75%까지 발생했다는 보고들이 있다²³⁻²⁹⁾. 본 연구에서는 154명의 anthracycline 사용 환자 중 무증상성 심독성을 포함한 40명(26.0%)의 심독성 환자가 발생하였다.

저자들의 연구에서 anthracycline 축적량의 증가에 따른 심독성의 누적발생률은 축적량이 100 mg/m²일 때 약 4%에서 시작되어 축적량이 300 mg/m²일 때 약 13%까지 서서히 증가하다가 축적량이 300 mg/m²을 넘으면서 누적 발생률이 급하게 증

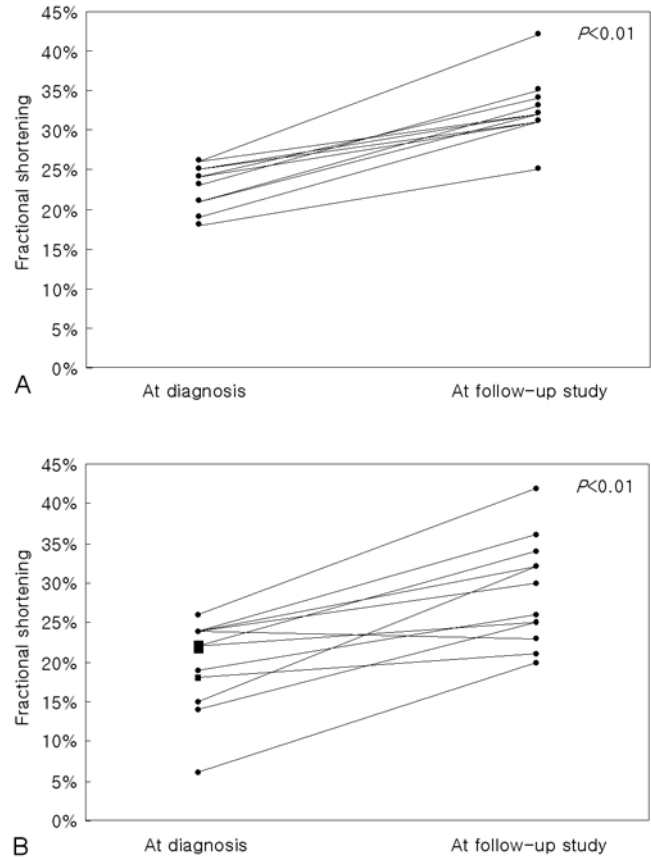


Fig. 4. Comparison between fractional shortening(FS) of patients at the diagnosis of cardiotoxicity and at follow-up study. After mean 3.6±1.8 year follow-up of 23 patients with cardiotoxicity, there are significant increase in FS, in both 11 patients untreated(A)(P<0.01) and 12 patients treated with anti-congestive medications(B)(P<0.01).

가하는 지수적인 상관관계를 보였다. 이와 같은 결과는 이전의 연구에서도 보고된 바 있는데 Von Hoff 등^{21, 28)}은 성인과 소아를 포함한 anthracycline을 사용한 환자 5,613명과 4,018명에 대한 두차례의 후향적인 연구에서 임상적인 심부전증의 위험도는 anthracycline 축적량이 500 mg/m² 이하일 때 1-3%에서 서서히 증가하다가 축적량이 500 mg/m² 이상 증가하면서 지수적으로 급격히 상승하였다고 보고한 바 있다. 또한 저자들의 연구에서 축적량이 100 mg/m²일 때 약 4%, 축적량이 300 mg/m² 이하에서도 약 13% 정도의 심독성 환자가 발생하였는데 이와 같은 사실은 축적량 이외에도 다른 여러 위험요인들이 있기 때문이며⁶⁻²⁰⁾ 또한 심독성 발생의 개인적인 취약성의 차이²⁹⁾ 때문이라 생각한다.

저자들의 연구에서 심독성 환자의 발생률이나 심부전 증상의 발생률이 실제보다 높게 나왔을 가능성이 큰데 이것은 연구 대상을 선택할 때 항암치료 중 정기적인 심장 초음파 검사를 시행한 환자로 대상을 한정되었기 때문이다. Anthracycline을 투여 받았어도 항암 화학요법 프로토콜상 그 총 축적량이 적어서 심

독성의 발생가능성이 거의 없을 것으로 예측되면 심장 초음파 검사를 정규적인 추적검사로 시행하지 않았는데 이런 경우는 연구대상 설정 당시 모두 제외되었다. 이러한 이유로 anthracycline을 사용하였으나 심독성이 발생하지 않은 환아들 중 많은 수가 연구대상에서 제외되어 저자들이 조사한 심독성의 발생률이 특히 추적량이 적을 때의 경우는 실제 심독성의 발생률보다 높게 나왔을 가능성을 배제할 수 없다.

저자들의 연구에서 Fig. 4A에서의 결과는 일부 심하지 않은 중증 심독성 환아를 포함한 경증 심독성 환아들의 좌심실 수축분율이 심독성에 대한 항울혈 치료 없이도 항암치료를 마친 후 평균 3.6±1.8년이 지나면 대부분 정상수준까지 회복되었다는 것을 의미한다. 비록 이들의 이완기 좌심실 내경이나 수축기 좌심실 내경 둘 중 하나가 90백분율 이상인 경우가 추적검사 시에도 약 반수에서 관찰되었으나 좌심실 내경 면에서도 이전의 심독성 진단시와 비교할 때 통계적으로 유의한 수준의 호전이 관찰되었다. 이와 같은 저자들의 연구결과는 적어도 경증 심독성 환아의 경우는 anthracycline의 사용을 중단하지만 하여도 심독성이 저절로 호전될 수도 있다는 가능성을 시사한다. 하지만 중증 심독성 환자 중에서 3명의 급성 울혈성 심부전 환아가 발생하여 이들 중에서 table 2 에서와 같이 2명의 환아가 울혈성 심부전이 원인이 되어 사망하였다. 나머지 한명의 환아는 enalapril, carvedilol을 포함한 항울혈 치료 후 어느 정도 회복되어 현재 추적 관찰 중이다. 이전의 다른 논문에서 이들 심독성 환자들이 항울혈 치료 후에 특히 안지오텐신 전환 효소 억제제나 베타길항제를 사용 후 빠른 회복을 보이거나 울혈성 심부전증에 의한 사망률이 감소하였다는 보고가 있으나 치료 효과를 서로 비교할 대조군이 설정되어 있지 않았기 때문에 심독성 환자들의 회복이 항울혈 치료에 의한 것인지 아니면 anthracycline의 사용을 중단해서 인지 정확히 판단할 수 없었는데 현재 심독성 환자들의 회복에 안지오텐신 전환 효소 억제제가 도움이 되는지에 대한 전향적인 연구가 진행 중에 있다³⁰⁻³².

저자들의 연구에서 심독성 환아들의 심기능이나 심독성의 회복정도를 평가한 기준은 심장 초음파 검사상 좌심실 내경 및 좌심실 수축분율이었는데, 이러한 수치는 검사 당시의 환아 상태에 따라 즉 검사를 시행할 당시의 심장의 전부하, 후부하 상태에 따라 크게 영향을 받을 수 있었다는 점이 문제가 되며 비록 심장 초음파 검사에서 거시적인 심장 기능의 향상이 있었다고 과연 이미 발생한 심장 근육세포 자체의 병리적인 손상도 가역적인 회복이 가능할 지에 대한 의문과 본 연구에서 관찰된 심독성의 회복이 일시적인 현상일 뿐인지 아니면 계속 좋아질 것인지에 대한 의문이 남는다.

흉부 방사선 촬영은 민감도와 특이도가 너무 낮은 검사라서 심독성의 조기진단에 도움이 될 수 없었고 만약 도움이 된다면 이미 심부전증이 상당히 진행된 상태인 환아에게서 폐부종과 같은 이차적인 소견으로 나타나게 되어 추적검사 및 조기진단 검사로서 의미가 없었다. 심전도 검사는 anthracycline 심독성에

의한 심부정맥의 발생 여부에 대한 선별검사의 의미와 그 이외에 QT 연장이나^{33, 35} 심실비대 등의 소견을 보일 수는 있으나 역시 심독성의 조기진단이나 추적검사로 사용하기에는 그 민감도와 특이도가 모두 낮은 검사라서 도움이 되지 않았다^{34, 35}. 저자들은 시행하지 않았지만 심독성에 대한 다른 추적검사 및 선별검사로 방사선 동위원소를 이용한 핵의학 검사나 직접 심장 조직검사를 하기도 하며 최근 들어서는 심근손상 정도를 나타내는 혈중의 생화학적 표지자인 cardiac troponin T(cTnT)를 측정하기도 한다³⁵.

결론적으로 소아에서 anthracycline 추적량의 증가에 따른 anthracycline 심독성의 누적발생률은 체표면적대비 추적량이 300 mg/m² 이상에서 갑자기 그 발생률이 증가하는 지수적인 상관관계를 갖고 있다. 그러나 anthracycline의 추적량이 증가함에 따라 심독성이 발생하기 이전부터 심장 초음파 검사상 좌심실 수축분율의 저하는 이미 시작되어 추적량이 증가함에 따라 계속 진행하고 있으며 심독성의 발생은 추적량이 300 mg/m² 이하에서 약 10% 정도 발생함이 관찰되었다. 심독성 환아들 중 사망한 환아들의 경우 대부분이 항암치료를 시작한 후 약 2년 이내에 사망하였는데, 일단 생존한 환아들의 심독성은 anthracycline의 사용을 중단하고 약 2년에서 5년 정도의 시간이 흐르면 전반적으로 호전되는 양상을 보였다. 일반적으로 anthracycline 심독성 환아들의 추적 관찰시 시행하는 흉부 방사선 검사나 심전도 검사는 anthracycline 심독성 환아들의 추적검사 및 조기진단 검사로 무의미하였다.

본 논문은 주로 후향적인 분석을 토대로 하였고 일부 전향적인 연구가 추가된 결과이다. 하지만 본 연구의 결과가 향후 anthracycline을 사용하는 환아들에 대한 좀더 나은 전향적인 연구를 위해 도움이 되었으면 한다. 그리고 10년이나 20년 이상의 좀더 긴 추적기간을 통해 조기 심독성의 장기예후 및 후기 심독성의 발생에 대한 더 나은 연구에 도움이 되었으면 한다. 마지막으로 anthracycline을 사용한 환아는 비록 항암 치료 중에 심독성이 발견되지 않았어도 항암치료를 마친 후 심독성의 진행 여부나 새로운 후기 심독성 발생 여부에 대한 정기적인 심장 초음파 검사가 꼭 필요하다는 점을 강조하고자 한다.

요 약

목 적 : 항암치료 중 anthracycline을 사용한 환아들에 대한 후향적 조사를 통해 anthracycline의 추적량과 anthracycline 심독성과의 관계를 알고자 했고 심독성 환아들에 대한 추적 조사를 통해 anthracycline 심독성 환아의 예후를 알고자 하였다.

방 법 : 1995년 1월부터 2000년 12월까지 서울대학교병원 소아과에서 anthracycline을 포함한 항암치료를 시작한 환아를 대상으로 과거 anthracycline 추적량과 심장 초음파 검사 소견, 심독성 발생 유무 등을 조사하였다. 심독성은 좌심실 수축분율이 26% 이하로 감소한 경우로 정하였고 이들을 다시 좌심실 수축

분율이 20%가 넘는 경증 심독성과 20% 미만인 중증 심독성으로 분류하였다. Anthracycline 심독성이 발생한 환아들에게 운동 능력과 심장 초음파, 심전도 검사, 흉부 방사선 촬영 등의 추적 검사를 시행하였다.

결 과 : 총 조사대상 환아는 154명이었다. 이 중에서 40명(26.0%)의 anthracycline 심독성이 발생하였으며 경증 심독성이 27명(17.5%), 중증 심독성이 13명(8.4%)이었다. 심독성의 발생률은 anthracycline의 축적량이 증가함에 따라 서서히 증가하다가 축적량이 300 mg/m² 이상부터 갑자기 지수적으로 증가하는 양상을 보였다. 심독성 환아 40명 중 12명이 추적조사 이전에 사망하였고 생존한 환아 중 23명에 대해 추적검사를 시행하였다. Anthracycline의 사용을 중단한 후 평균 3.6±1.8년의 추적검사 결과 심독성 환아들의 좌심실 수축분율은 유의하게 증가하였다 (P<0.01). 흉부 방사선 촬영이나 심전도 검사는 심독성의 진단을 위해 민감도와 특이도가 매우 낮은 검사였다.

결 론 : 일반적으로 anthracycline 심독성 환아의 추적검사로 시행하는 심전도 검사나 흉부 방사선 촬영은 심독성의 추적 조사에 도움이 되지 않는다. 심독성 환아들은 일단 생존하여 항암 치료를 마치고 약 2-5년 정도 경과하면 심부전 증상이나 심장 초음파 검사상 대부분 호전을 보인다.

참 고 문 헌

- 1) Bristow MR, Billingham ME, Mason JW, Daniels JR. Clinical spectrum of anthracycline antibiotic cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep* 1978;62:873-9.
- 2) Gottlieb SL, Edmiston WA Jr, Haywood LJ. Late, late doxorubicin cardiotoxicity. *Chest* 1980;78:880-2.
- 3) Nicholson HS, Mulvihill JJ. Late effects of therapy in survivors of childhood and adolescent osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 1993;62:45-8.
- 4) Postma A, Bink-Boelkens MT, Beaufort-Krol GC, Kengen RA, Elzenga NJ, Schasfoort-van, et al. Late cardiotoxicity after treatment for a malignant bone tumor. *Med Pediatr Oncol* 1996;26:230-7.
- 5) Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol* 1998;25(4 Suppl):72S-85S.
- 6) Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991;324:808-15.
- 7) Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991;266:1672-7.
- 8) Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozencweig M, Muggia FM. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710-7.
- 9) Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern*

- Med 1982;96:133-9.
- 10) Torti FM, Bristow MR, Howes AE, Aston D, Stockdale FE, Carter SK, et al. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin delivered on a weekly schedule. Assessment by endomyocardial biopsy. *Ann Intern Med* 1983;99:745-9.
- 11) Weiss AJ, Metter GE, Fletcher WS, Wilson WL, Grage TB, Ramirez G. Studies on adriamycin using a weekly regimen demonstrating its clinical effectiveness and lack of cardiac toxicity. *Cancer Treat Rep* 1976;60:813-22.
- 12) Weiss AJ, Manthel RW. Experience with the use of adriamycin in combination with other anticancer agents using a weekly schedule, with particular reference to lack of cardiac toxicity. *Cancer* 1977;40:2046-52.
- 13) Chlebowski RT, Paroly WS, Pugh RP, Hueser J, Jacobs EM, Pajak TF, et al. Adriamycin given a weekly schedule without a loading course: clinically effective with reduced incidence of cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep* 1980;64:47-51.
- 14) Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, Goorin AM, Epstein ML, Lipshultz SE. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1997;15:1544-52.
- 15) Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995;332:1738-43.
- 16) Silber JH, Jakacki RI, Larsen RL, Goldwein JW, Barber G. Increased risk of cardiac dysfunction after anthracyclines in girls. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:477-9.
- 17) Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, Daniels JR. Doxorubicin cardiomyopathy: evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy, and cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1978;88:168-75.
- 18) Praga C, Beretta G, Vigo PL, Lenaz GR, Pollini C, Bonadonna G, et al. Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients. *Cancer Treat Rep* 1979;63:827-34.
- 19) Pihkala J, Saarinen UM, Lundstrom U, Virtanen K, Virkola K, Siimes MA, et al. Myocardial function in children and adolescents after therapy with anthracyclines and chest irradiation. *Eur J Cancer* 1996;32:97-103.
- 20) Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol* 1998;25(4 Suppl):72S-85S.
- 21) Von Hoff DD, Rozencweig M, Layard M, Slavik M, Muggia FM. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults: a review of 110 cases. *Am J Med* 1977;62:200-7.
- 22) Krischer JP, Cuthbertson DD, Epstein S, Goorin AM, Epstein ML, Lipshultz SE. Risk factors for early anthracycline clinical cardiotoxicity in children: the pediatric oncology group experience. *Prog Pediatr Cardiol* 1998;8:83-90.
- 23) Bu Lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin RP. Left ventricular diastolic function after anthracycline chemotherapy in childhood: relation with systolic function, symptoms, and pathophysiology. *Br Heart J* 1995;73:340-50.
- 24) Kapusta L, Thijssen JM, Groot-Loonen J, Antonius T, Mulder J, Daniels O. Tissue Doppler imaging in detection of myocardial dysfunction in survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Ultrasound Med Biol* 2000;26:1099-108.
- 25) Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR,

- Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991;324:808-15.
- 26) Nysom K, Colan SD, Lipshultz SE. Late cardiotoxicity following anthracycline therapy for childhood cancer. *Prog Pediatr Cardiol* 1998;8:121-8.
- 27) Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991;266:1672-7.
- 28) Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91:701-17.
- 29) Bu'Lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin RP. Early identification of anthracycline cardiomyopathy : possibilities and implications. *Arch Dis Child* 1996;75:416-22.
- 30) Jensen BV, Nielsen SL, Jensen TS. Angiotensin-converting enzyme inhibitor in the treatment of epirubicin-induced dilated cardiomyopathy. *Ugeskr Laeger* 1997;159:1945-9.
- 31) Simbre II VC, Adams MJ, Deshpande SS, Duffy SA, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiomyopathy Caused by Antineoplastic Therapies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2001;3: 493-505.
- 32) Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, Paridon SM, Chin AJ, Rychik J, et al. Design and baseline characteristics for the ACE Inhibitor After Anthracycline(AAA) study of cardiac dysfunction in long-term pediatric cancer survivors. *Am Heart J* 2001;142:577-85.
- 33) Schwartz CL, Hobbie WL, Truesdell S, Constine LC, Clark EB. Corrected QT interval prolongation in anthracycline-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:1906-10.
- 34) Fulkerson PK, Talley R, Kleinman D, Weaver SK, Leier CV, Balcerzak SP, et al. Noninvasive profile in the prospective monitoring of adriamycin cardiomyopathy. *Cancer Treat Rep* 1978;62:881-6.
- 35) Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A, Asselin B, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998;27:53-68.